

# ANÁLISIS DE LA INTEGRIDAD DEL SELLADO EN VIALES UTILIZADOS EN EMPRESAS BIOTECNOLÓGICAS

EDISBEL MUÑOZ GONZÁLEZ\*

<https://orcid.org/0000-0002-0199-7442>

Centro Nacional de Biopreparados, BioCen, Cuba

ANTONIO ENRIQUES GASPAR\*

<https://orcid.org/0000-0002-3626-2227>

Centro Nacional de Biopreparados, BioCen, Cuba

ARMANDO DÍAZ CONCEPCIÓN\*

<https://orcid.org/0000-0001-9849-0826>

Universidad Tecnológica de La Habana "José Antonio Echeverría", Cuba

ABEL CRUZ BAYO\*

<https://orcid.org/0000-0002-3126-6026>

Centro Nacional de Biopreparados, BioCen, Cuba

ALEXEI FERNÁNDEZ DURAND\*

<https://orcid.org/0000-0001-5172-5499>

Centro Nacional de Biopreparados, BioCen, Cuba

Recibido: 6 de julio del 2020 / Aprobado: 10 de noviembre del 2020

doi: <https://doi.org/10.26439/ing.ind2021.n40.5147>

**RESUMEN:** El objetivo de la investigación fue caracterizar la integridad del sellado de los viales para productos farmacéuticos, como base de un análisis de confiabilidad operacional. Se utilizó el método de medición de la altura del conjunto vial/tapón/sello, métodos experimentales y análisis de expertos. El principal resultado consistió en la caracterización técnica del retape, así como el establecimiento de sus rangos y parámetros de trabajo.

**PALABRAS CLAVE:** confiabilidad operacional / retape / análisis de expertos / integridad del sellado / viales

---

\* Correos electrónicos: edisbel@biocen.cu; gaspar@biocen.cu; adiaz@ceim.cujae.edu.cu; abel.cruz@biocen.cu; alexei.fdez@biocen.cu

## AN ANALYSIS OF SEAL INTEGRITY OF VIALS USED IN BIOTECHNOLOGY COMPANIES

**ABSTRACT:** The research objective was to characterize the seal integrity of vials used for pharmaceutical products as a basis for an operational reliability analysis. The vial/stopper/seal height measuring method, experimental methods and expert evaluations were used. The main result was the technical characterization of the vial capping process, as well as the determination of its working parameters and ranges.

**KEYWORDS:** operational reliability / capping / expert evaluation / seal integrity / vials

## 1. INTRODUCCIÓN

La confiabilidad de procesos es la probabilidad de que un conjunto de actividades o eventos (coordinados u organizados) se realicen o sucedan (alternativa o simultáneamente) bajo ciertas circunstancias con un fin determinado. Permite asegurar la operación confiable de los procesos dentro de los parámetros de diseño, bajo un contexto operacional establecido, utilizando procedimientos operativos y buenas prácticas de operación para cumplir con los objetivos del negocio (Díaz-Concepción, Villar-Ledo, Rodríguez-Piñeiro, del Castillo-Serpa y Cabrera-Gómez, 2018; García Palencia, 2012). Cumplir con estos elementos de calidad hace que el proceso de operación-mantenimiento tenga los resultados esperados.

Los productos parenterales son productos que deben ser estériles y se pueden obtener a través del procesamiento aséptico, además de otras vías, los mismos son envasados normalmente en un conjunto de bulbos de cristal, tapones de goma y sellos de aluminio/plástico del tipo pestaña. El diseño de estos componentes, conocidos como material de envase primario, debe ser muy cuidadoso al igual que la elección y combinación de sus componentes para asegurar la protección del producto parenteral durante todo su ciclo de vida que va desde la producción hasta el cliente final: el paciente. El diseño debe incluir las dimensiones, especificaciones del material y la maquinabilidad de todo el conjunto y de cada uno en particular (BioCen, 2011, 2013).

Una vez elaborados y envasados en su forma final estos productos requieren ser protegidos de una serie de factores externos como: agentes biológicos, agentes estresantes externos como el oxígeno y la humedad. Estas razones hacen tan importante mantener un alto grado de integridad del sellado en su conjunto lo cual actúa sobre la calidad dentro de la confiabilidad de los procesos. Las autoridades regulatorias brindan una seria atención al mantenimiento de la integridad del sellado (Cecmed, Autoridad Reguladora de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos de la República de Cuba, 2017).

El proceso de sellado del vial es una compleja interacción, no solo del conjunto vial/ tapón y sello, sino también del equipamiento de las líneas de llenado, así como de las habilidades del personal encargado de realizar los ajustes y de comprobar la calidad de este sellado.

Históricamente, las máquinas para el retape han evolucionado de acuerdo con los avances tecnológicos de la industria biotecnológica y con las normativas establecidas por los órganos regulatorios, así como con las recomendaciones y guías de asociaciones de técnicos y profesionales con alta experticia en el tema. Actualmente, los dispositivos de retape instalados en las líneas de llenado son generalmente de tres tipos:

- Cuchillas giratorias (por lo general tres).
- Raíl fijo.

- Cuchillas libres (por lo general una).

Para lograr una elevada confiabilidad operacional en sistemas complejos (Grubessich *et al.*, 2017) es necesario que los procesos se caractericen por asegurar la producción requerida con costos totales razonables, gracias a una mínima ocurrencia de fallas, con planes que garanticen la producción establecida, riesgos a un nivel aceptable y un personal altamente motivado, por lo que cualquier acción que se realice sobre el sistema deberá tener presente los cuatro elementos que la caracterizan, los cuales son la confiabilidad de equipos, la confiabilidad de procesos, la confiabilidad humana y la mantenibilidad (Ding, Cheng, Zhang y Xue, 2014). Otros elementos a cumplir son los requisitos de calidad (D. Zhang y Y. Zhang, 2016).

En la actualidad, la obtención del producto final, en esta empresa biofarmacéutica, está siendo afectada por fallas en el área de llenado, fundamentalmente, en el proceso de retape por aumento de las pérdidas y el rechazo del producto final, afectando la confiabilidad de los procesos y, por tanto, la confiabilidad operacional de la entidad; generando entonces la necesidad, desde el punto de vista de mejora de la confiabilidad, de trazar acciones correctivas para la mejora de la misma, cumpliendo lo establecido en referencias a procesos de producción que afectan la confiabilidad de dichos procesos (Grubessich *et al.*, 2017; Dell'isola y Vendittelli, 2015).

Ante la problemática planteada, en la búsqueda bibliográfica no se encontraron trabajos que realizaran de forma análoga a esta investigación un análisis similar, por lo tanto, la investigación trazó como objetivo el caracterizar la integridad del sellado de los viales, en cuanto a la calidad y a la confiabilidad, proponiendo los niveles de compresión del tapón en diferentes tipos de mecanismos o dispositivos de retape utilizados en una empresa biotecnológica.

Los principales resultados se enmarcaron en la obtención de los parámetros y rangos de trabajo de los diferentes tipos de dispositivos de retape en las líneas de llenado de dicha empresa, garantizando así una mejora en la confiabilidad operacional, principalmente, la referida a los procesos donde se tienen presentes los parámetros de cumplimiento de la calidad, minimizando así los riesgos de rechazo por retape defectuoso y por contaminación.

## 2. MATERIALES Y MÉTODOS

El sistema de envase primario que se analizó fue un conjunto con los componentes siguientes: vial de vidrio de calidad electrolítica, tapón de elastómero de goma y sello de aluminio/plástico del tipo pestaña. Este tipo de conjunto se utilizó tanto para productos líquidos como liofilizados. Se utilizó el método de "medición de la altura del conjunto vial/tapón/sello" (Mathaes *et al.*, 2016). Se emplearon los datos de una entidad biotecnológica

obtenidos de sus bases de datos de operación y referentes a los años 2018-2019 en lo concerniente a las pérdidas de productos y a las inconformidades en el proceso de llenado de bulbos.

## 2.1 Materiales primarios

### 2.1.1 Viales de vidrio

Los viales de vidrio son obtenidos de manera preferente a través de tubos de vidrio de calidad electrolítica porque presentan menos defectos cosméticos y poseen una mayor consistencia dimensional en comparación con los viales obtenidos por moldes.

### 2.1.2 Tapones de gomas

La capacidad de un tapón de goma de sellar un vial es una combinación de propiedades mecánicas y parámetros dimensionales. La combinación de su elasticidad y viscosidad permiten un sellado apropiado del vial durante el proceso de retape. La viscosidad permite al tapón "fluir" dentro de las imperfecciones del área de sellado del vial. La elasticidad permite generar un nivel de compresión del tapón contra el labio superior del vial en el área de sellado. En el presente trabajo, se usaron tapones de los proveedores West y DatWyler (ver figura 1).



Figura 1. Tapones de goma

Fuente: Ovadia *et al.* (2019)

### 2.1.3 Sellos de aluminio/plástico

Los sellos de aluminio/plástico constituyen la parte más visible del sistema de sellado de los viales. Durante el proceso de sellado, el equipamiento de retape aplica una fuerza vertical sobre el conjunto vial/tapón/sello comprimiendo el tapón de goma. En el presente trabajo, se usaron sellos de los proveedores West y DatWyler (ver figura 2).



Figura 2. Sellos de aluminio/plástico tipo pestaña

Fuente: Ovadia *et al.* (2019)

## 2.2 Métodos

### 2.2.1 Métodos o pruebas de comprobación de la integridad del sellado en viales

En la actualidad existen varias pruebas para la comprobación de la integridad del sellado de viales. El nuevo proyecto del capítulo 1207.3 Package Seal Quality Test Methods de la USP (United States Pharmacopeia) está dirigido a caracterizar la calidad del sellado. A continuación, se mencionan algunos de los elementos de prueba para comprobar la integridad del sellado de viales:

- Inspección visual.
- Medición de la altura del conjunto vial/tapón/sello.
- RSF (fuerza residual del sellado).
- Tomografía computacional.
- Sensor de fuerza piezo-eléctrico.
- Pruebas de fugas.

### 2.2.2 Método utilizado. Medición de la altura del conjunto vial/tapón/sello

Este método consiste en la medición de la altura del conjunto vial/tapón/sello antes y después del retape. Es barato y del tipo no destructivo, pero es muy difícil de aplicar en el proceso de manufactura, además puede ser no representativo, por la cantidad de muestras del lote procesado.

El sellado del conjunto vial/tapón/sello se produce gracias a las propiedades intrínsecas del tapón de goma (Ovadia *et al.*, 2019), estas propiedades son:

- a) Elasticidad: al aplicarse una fuerza vertical se induce una tensión interna. Esta tensión se convierte en energía interna que se conoce como RSF (*residual seal-force*, fuerza residual del sellado).
- b) Fluencia: al aplicarse una fuerza vertical el tapón de goma “fluye”. Este movimiento sella las holguras microscópicas que existen en el labio superior del vial con el collarín del tapón de goma.

De lo anteriormente expuesto se deduce que el sellado del conjunto vial/tapón/sello se produce debido a la compresión del tapón de goma contra el labio del vial y gracias a las propiedades del propio tapón de goma. El objetivo del sello, en este proceso, es mantener la compresión del tapón contra el vial.

La compresión se puede medir a través de la diferencia de altura del conjunto vial/tapón/sello antes y después del retape. La resultante  $C$  (ver figura 3) sería el nivel de compresión de conjunto vial/tapón/sello.

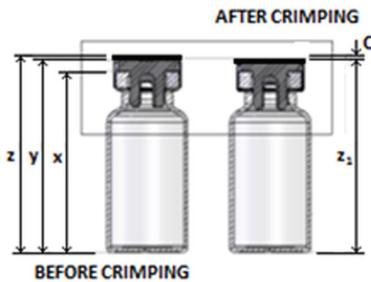


Figura 3. Medición de la compresión del conjunto vial/tapón/sello

Fuente: Ovadia *et al.* (2019)

Donde:

x: altura del vial

y: altura vial + tapón

z: altura vial + tapón + sello (conjunto) antes del sellado

$z_1$ : altura vial + tapón + sello (conjunto) después del sellado

C: diferencia  $z - z_1$

La medición de la compresión del conjunto vial/tapón/sello (dada por la compresión del tapón de goma) se releva problemática en las condiciones de manufactura. Por esa razón, la fuerza que aplica el collarín del tapón contra el labio superior del bulbo (conocida como RSF) se toma como una referencia final del nivel de compresión del tapón de goma (Ovadia *et al.*, 2019).

Es una medición indirecta del nivel de compresión, sin embargo, es bastante representativa de la misma y puede ser medida y registrada con relativa facilidad tanto en el proceso de manufactura como por los departamentos de control de la calidad.

La prueba de la RSF, actualmente, se recoge en la USP 1207 Package Integrity Evaluation – Sterile Products, capítulo 1207.3 Packaging Seal Quality Test Methods.

### 2.3 Marco regulatorio de la comprobación de la integridad del sellado en viales

Para garantizar una mayor calidad y seguridad de los productos farmacéuticos, a partir de la década de los noventa, una serie de normas, guías, recomendaciones y regulaciones relacionadas con la integridad del sellado de viales fueron publicados por la FDA (U. S. Food and Drug Administration) y otras autoridades regulatorias en el mundo. Muchas de estas son de obligatorio cumplimiento en la industria farmacéutica. A continuación, se mencionan algunas de ellas (Mathaes *et al.*, 2016):

- FDA, Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics, Guidance for Industry, 1999.
- USP 38, 1207 Package Integrity Evaluation – Sterile Products, 1207.3 Package Seal Quality Test Methods.
- FDA, Container and Closure System Integrity Testing in Lieu of Sterility Testing as a Component of the Stability Protocol for Sterile Products, Guidance for Industry, 2008.
- USP 40, 381 Elastomeric Closures for Injections, 2015.
- USP 40, 660 Containers – Glass, 2015.

## 2.4 Equipamiento y dispositivos de retape

El equipamiento de retape con los dispositivos tecnológicos para el mismo presenta variedad en cuanto al diseño, forma y composición. Sin embargo, pueden delimitarse tres tipos fundamentales.

- a) Cabezal de retape con cuchillas o rodillos giratorios (Bausch+Ströbel, 1991, 2006).
- b) Cuchilla o rail fijo (Bausch+Ströbel, 2009).
- c) Cuchillas libres (Bausch+Ströbel, 2016).

## 2.5 Toma de decisiones

En la figura 4 (Benítez-Montalvo, Díaz-Concepción, Cabrera-Gómez, García-Palencia y Maura-Echenique, 2016), se muestran los elementos integrantes de la confiabilidad operacional.

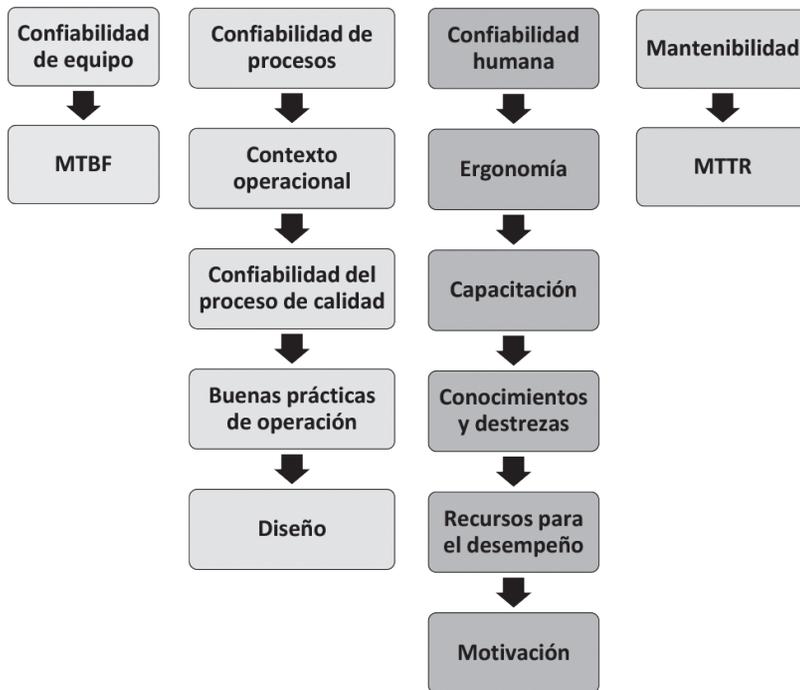


Figura 4. Elementos integrantes de la confiabilidad operacional y de la confiabilidad de procesos

Fuente: Benítez-Montalvo *et al.* (2016)

De la figura 4 se observa que uno de estos elementos es la confiabilidad de procesos y dentro de ella se encuentran variables del proceso de operación como son la calidad, el contexto operacional, entre otros, siendo este elemento el referente de la investigación.

Para la toma de decisiones, se seleccionó un grupo de especialistas referenciados por la entidad biotecnológica y se aplicó el método de cálculo de coeficiente de expertos para determinar si los mismos podían ser tomados para conformar el grupo de trabajo encargado de tomar decisiones y para apoyar en la investigación en los diferentes planteamientos que se hicieran (Cabero Almenara y Barroso Osuna, 2013). La experticia de los convocados se determinó por un coeficiente de competencia que se calcula de acuerdo con la opinión del especialista sobre su nivel de conocimiento acerca del problema que se está resolviendo y con las fuentes que le permiten argumentar sus criterios (Más Basnuevo *et al.*, 2014).

### 3. RESULTADOS

Para la propuesta de parámetros de trabajo, se realizó una consulta de expertos a partir de los especialistas propuestos por la entidad, los resultados de la aplicación del método de expertos se muestran en la tabla 1.

Tabla 1  
Resumen de la selección de expertos

Especialistas	$K_c$	$K_a$	$K$
1	0,9	0,994	0,947
2	0,9	0,998	0,949
3	0,8	0,897	0,848
4	0,8	0,798	0,799
5	0,8	0,796	0,798
6	1,0	0,794	0,897
7	0,3	0,652	0,476
8	0,9	0,796	0,848

Elaboración propia

Se aceptaron como expertos a todos los especialistas que obtuvieron calificación superior a 0,6, desechándose de la lista al especialista 7.

En la tabla 2 se muestran las principales características comparativas de los dispositivos.

Tabla 2  
*Comparación de dispositivos de retape utilizados en la entidad*

Dispositivo	Ventajas	Desventajas
Cabezal con cuchillas giratorias	Proceso simétrico de aplicación de fuerzas en la horizontal.	Mantenimiento alto, alta generación de partículas. Complejidad de ajuste de parámetros de trabajo.
Cuchilla o raíl fijo	Simplicidad, menos partes móviles. Alta velocidad de trabajo.	Es un proceso asimétrico de aplicación de fuerzas en la horizontal, generación media de partículas.
Cuchillas libres	Baja generación de partículas, facilidad de ajuste de parámetros de trabajo.	Velocidades medias de trabajo.

Elaboración propia

### 3.1 Caracterización de parámetros de trabajo del sellado de viales

Para caracterizar los parámetros de trabajo de los dispositivos para el retape se realizaron corridas de pruebas en diferentes formatos y líneas de llenado. Las corridas fueron uniformes en cada línea, se seleccionaron las líneas de llenado cada una con un sistema de retape diferente

Para la realización de las corridas experimentales fueron registradas las alturas de todos los elementos, antes y después del retape; esto permitió calcular la deformación del conjunto vial/tapón/sello (en específico, del tapón de goma). Las muestras fueron llenadas con medios de cultivo y sumergidas en soluciones de productos biológicos para retar la integridad del sellado de viales. Estas muestras fueron, posteriormente, incubadas para determinar si hubo crecimiento y formación de colonias de entes patógenos.

Utilizando el método de medición de la altura del conjunto vial/tapón/sello y la utilización de medios de cultivo para retar la integridad del sellado de viales, se obtuvieron los siguientes resultados reflejados en la tabla 3.

Tabla 3  
*Niveles de compresión del tapón en diferentes tipos de mecanismos o dispositivos de retape de la entidad*

Parámetro	Cabezal cuchillas giratorias	Rail fijo	Cuchilla libre
Porcentaje de la máxima compresión del tapón	41,49	43,23	40,31
Porcentaje de la mínima compresión del tapón	31,34	30,88	19,49
Porcentaje promedio de compresión del tapón	35,04	38,68	30,05

Elaboración propia

Los bulbos sellados y retapados con medios de cultivos dentro fueron puestos en incubadoras para ver si había crecimiento microbiano. Al no haberlo, se asumió que el sellado era correcto porque no hubo contaminación.

De esta forma, se dio cumplimiento al objetivo de este trabajo que consistía en la determinación de los rangos de compresión para los diferentes mecanismos o dispositivos de retape existente en la entidad que garantiza la calidad y confiabilidad de la integridad del sellado de los viales.

En la literatura disponible y en la organización no se pudo encontrar mucha información, como en referencias de otras investigaciones, por lo que no se pudo contrastar los resultados obtenidos con otros que se hubiesen publicado. Queda claro que el problema resuelto con el empleo de métodos científicos es propio de estas organizaciones que son de alta tecnología, pero no son publicables debido a que son logros de las entidades, quedando este aspecto como una de las insuficiencias de la investigación.

Otra carencia está referida al no haber podido calcular la confiabilidad de procesos, antes y después de realizados los cambios que se derivaron de esta investigación, al no estar disponible aún un modelo matemático que permitiera estimar en un valor numérico esta confiabilidad.

#### 4. CONCLUSIONES

- Una vez analizados los resultados del nivel de compresión del tapón de goma, en cada uno de los mecanismos o dispositivos de retape, se concluye que el nivel óptimo de compresión está en el rango del 20 % al 45 % de la altura inicial del tapón para todos ellos.

- Estos valores fueron confirmados en la verificación con productos biológicos, pues los bulbos en este rango de trabajo no fueron contaminados por las soluciones biológicas a las que fueron expuestas.
- Una compresión mayor al 45 % no es recomendable, pues pudiera conllevar a una rotura física del material del tapón con una pérdida de la integridad del sellado y, por ende, la contaminación del producto con daños al paciente.
- De la misma forma, una compresión por debajo del 20 % no es recomendable, pues pudiera conllevar a la contaminación del producto con daños al paciente.

## REFERENCIAS

- Benítez-Montalvo, R., Díaz-Concepción, A., Cabrera-Gómez, J., García-Palencia, O., y Maura-Echenique, A. (2016). Assessment of components of operational reliability in walk-in freezer. *Ingeniería Mecánica*, 19(2), 78-84.
- Cabero Almenara, J., y Barroso Osuna, J. (2013). La utilización del juicio de experto para la evaluación de TIC: el coeficiente de competencia experta. *Bordón. Revista de Pedagogía*, 65(2), 25-38.
- Cecmed, Autoridad Reguladora de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos de la República de Cuba. (2017). Buenas Prácticas de Fabricación de Diagnosticadores. Recuperado de <https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos>
- Díaz-Concepción, A., Villar-Ledo, L., Rodríguez-Piñeiro, A. J., del Castillo-Serpa, A., y Cabrera-Gómez, J. (2018). Análisis bibliográfico de la confiabilidad operacional en sistemas técnicos complejos. *Ingeniería Mecánica*, 21(2), 77-81.
- Dell'isola A., y Vendittelli A. (2015). Operational availability (Ao) of warships: A complex problem from concept to in service phase. *2015 IEEE Metrology for Aerospace (MetroAeroSpace)*, 26-32.
- Ding, Y., Cheng, L., Zhang, Y., y Xue, Y. (2014). Operational reliability evaluation of restructured power systems with wind power penetration utilizing reliability network equivalent and time-sequential simulation approaches. *Journal of Modern Power Systems and Clean Energy*, 2(4), 329-340.
- García Palencia, O. (2012). *Gestión moderna en el mantenimiento industrial* (1.ª ed., vol. 1). Bogotá: Ediciones de la U.
- Grubessich, T., Viveros, P., Stegmaier, R., Kristjanpoller, F., González-Prida, V., y Pérès, F. (2017). Propuesta metodológica para aumentar el grado de comprensión de un sistema complejo mejorando el proceso de toma de decisión. *Dyna Ingeniería e Industria*, 92(4), 375.

- Más Basnuevo, A., Ramos Morales, L., González Pérez, F., Piloto Farrucha, M., Sánchez Sánchez, M., y Orozco Silva, E. (2014). Decisión multicriterio para la evaluación y selección de proyectos de ciencia e innovación. *Revista Cubana de Información en Ciencias de la Salud*, 25(2), 249-256.
- Mathaes, R., Mahler, H. C., Buettiker, J. P., Roehl, H., Lam, P., Brown, H., ... Mohl, S. (2016). The pharmaceutical vial capping process: Container closure systems, capping equipment, regulatory framework, and seal quality tests. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V*, 99, 54-64. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.11.016>
- Ovadia, R., Streubel, A., Webb-Vargas, Y., Ulland, L., Luemkemann, J., Rauch, K., ... Maa, Y. F. (2019). Quantifying the vial capping process: residual seal force and container closure integrity. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 73(1), 2-15. <https://doi.org/10.5731/pdajpst.2018.008797>
- Stenström, Ch., Parida, A., y Kumar, U. (2016). Measuring and monitoring operational availability of rail infrastructure. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part F: Journal of Rail and Rapid Transit*, 230(5), 1457-1468. <https://doi.org/10.1177/0954409715592189>
- Zhang, D., y Zhang, Y. (2016). Dynamic decision-making for reliability and maintenance analysis of manufacturing systems based on failure effects. *Enterprise Information Systems*, 11(8), 1228-1242. doi:10.1080/17517575.2016.1212406